

MODULARIO
LCA - 101

REC'D

PTO

02 JUN 2005



10/537190
PC/EP3/13560

Mod. C.E. - 1-4-7

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. **MI2002 A 002549**

REC'D 24 FEB 2004

WIPO

PCT

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

ma, il **13 GEN. 2004**

IL DIRIGENTE

Paola Giuliano

Dr.ssa Paola Giuliano

BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **ACTIMEX S.R.L.** codice **009888**
 Residenza **BASOVIZZA (TS)**
 2) Denominazione _____ codice _____
 Residenza _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Dr. Diego Pallini ed altri** cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza **Notarbartolo & Gervasi S.p.A.**
 via **C.so di Porta Vittoria** n. **9** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scd) _____ gruppo/sottogruppo _____

Composizione quaternaria comprendente come sostanza attiva la propolis

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **CORVI MORA Paolo** 3) **CANAL Tiziana**
 2) **CARLI Fabio** 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) **nessuna** _____
 2) _____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc 1) **2** **PROV** n. pag. **14** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
 Doc 2) **0** **PROV** n. tav. _____ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
 Doc 3) **1** **RIS** lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
 Doc 4) **0** **RIS** designazione inventore
 Doc 5) **0** **RIS** documenti di priorità con traduzione in italiano
 Doc 6) **0** **RIS** autorizzazione o atto di cessione
 Doc 7) **0** nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

_____ / _____ / _____
 _____ / _____ / _____
 _____ / _____ / _____
 _____ / _____ / _____
 confronto singole priorità
 _____ / _____ / _____

8) attestati di versamento, totale Euro

CENTOOTTANTOTTO/51.-COMPILATO IL **02/12/2002**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Diego Pallini

obbligatorio

CONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO****MILANO**codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 002549

Reg. A.

L'anno **DUEMILADUE**il giorno **DUE**del mese di **DICEMBRE**

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRELIMINARE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 002549

REG. A

DATA DI DEPOSITO

02/12/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO

Composizione quaternaria comprendente come sostanza attiva la propolis

L. RIASSUNTO

La presente invenzione descrive una composizione quaternaria costituita da propolis veicolata in un carrier di tipo idrofilico (ciclodestrine e derivati delle ciclodestrine) e co-macinata con l'ausilio di due composti per la sua preparazione in forma di polvere finemente suddivisa. La composizione ha dimostrato di avere vantaggiose caratteristiche di dissoluzione in ambiente acquoso rispetto alla propolis nativa, determinando quindi una migliore biodisponibilità dei principi attivi contenuti nella stessa.



M. DISEGNO

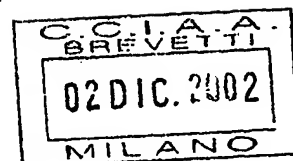
Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo: "Composizione quaternaria comprendente come sostanza attiva la propolis"

a nome di: ACTIMEX s.r.l.

con sede in: BASOVIZZA (TRIESTE)

inventori designati: CORVI MORA Paolo, CARLI Fabio, CANAL Tiziana

MI 2002 A 0 0 2 5 4 9



CAMPO DELL'INVENZIONE

L'invenzione è relativa ad una composizione quaternaria comprendente propolis come sostanza attiva, un carrier di veicolazione e due composti ausiliari di co-macinazione ed il suo impiego come integratore alimentare o in prodotti parafarmaceutici.

STATO DELLA TECNICA

La propolis è, come noto, una particolare cera prodotta dalle api che trova un vasto impiego nella fitoterapia come integratore alimentare, non avendo controindicazioni di rilievo ed avendo di converso dimostrato di esercitare benefici effetti in diverse condizioni fisio-patologiche, soprattutto in soggetti con insufficienti difese immunitarie dovute a cause di diversa origine.

Sono infatti attribuite alla propolis attività antibatterica e batteriostatica, attività antivirale e micostatica, attività antiinfiammatoria e cicatrizzante, oltre che attività immunostimolanti.

Dal punto di vista chimico e fisico si presenta come una sostanza resinosa di colorazione giallo-bruno con una consistenza pastosa di tipo ceroso; contiene infatti resine, balsami, cera, olii essenziali, polline, sostanze organiche, sali minerali e oligoelementi. Benchè contenga

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops.

diverse sostanze, peculiari della sua origine vegetale, come ad esempio terpeni, polisaccaridi, acidi uronici ed acidi grassi, amminoacidi, le sue molteplici attività curative sono attribuite prevalentemente alla presenza di numerosi composti della famiglia dei flavonoidi, tra cui crisina, isalpina, galangina, kempferide, pinobanksina ed altri, di cui peraltro sono noti da tempo ed in via di riscoperta gli svariati effetti terapeutici.

Vista la sua natura e le sostanze in essa contenute, la propolis presenta un importante problema di solubilità ed è tecnologicamente difficile da maneggiare allo scopo di mettere a punto adeguate formulazioni per il suo impiego alimentare o parafarmaceutico.

Infatti sono disponibili in commercio diversi preparati a base di propoli e per lo più sottoforma di estratto secco oppure di soluzione idroalcolica. La materia prima migliore è comunque considerato l'estratto secco che è titolato in flavonoidi totali espressi come galangina. Anche la soluzione idroalcolica trova un vasto impiego ed anche in questo caso viene usualmente titolata in flavonoidi totali espressi come galangina.

Per ovviare al problema della somministrazione di sostanze attive insolubili o poco solubili, il Richiedente ha messo a punto una tecnologia che si basa su un originale, e vantaggioso sotto il profilo industriale, processo di co-macinazione delle sostanze attive con un carrier idrofilico o idrofobico e delle sostanze ausiliarie di co-macinazione a secco (Carli, F. et al. Brevetto Italiano n° MI2002A001074).

Con questo processo si ottengono composizioni ternarie, in cui alla sostanza attiva prescelta vengono conferite le caratteristiche di amorfizzazione, solubilità e velocità di dissoluzione volute ai fini del loro



specifico impiego. Il processo descritto nel brevetto citato è caratterizzato dal fatto che la miscela di co-macinazione comprende oltre che la sostanza attiva ed un carrier, anche una sostanza ausiliaria di co-macinazione, ottenendo la composizione voluta con tempi di macinazione molto più brevi, rispetto ai tempi richiesti a note composizioni binarie, ed in condizioni operative di macinazione più blande.

Il processo è applicabile sia con carrier di tipo idrofilico, lineari o reticolati, come ad esempio le ciclodestrine e derivati delle ciclodestrine, destrani, polivinilpirrolidone, cellulosa e derivati, acidi poliacrilici, mannoglicuronani, chitosani, galattomannani ed amido sodio glicolato, sia con carrier di tipo idrofobico, lineari e reticolati (ad esempio etilcellulose, polimetacrilati, polimetilmetacrilati, e polistirene ed altri).

Come sostanze ausiliarie di co-macinazione si possono impiegare ad esempio amminoacidi naturali, e loro derivati; acidi deboli, come ad esempio acido malico, acido fumarico, acido ascorbico, acido citrico; polialcoli e derivati; agenti chelanti, come etilendiammina tetraacetato disodico; tensioattivi non ionici, anionici o cationici, come pure lecitine, fosfolipidi e loro derivati semisintetici o sintetici.

Gli amminoacidi, ed in particolare glicina, lisina, serina, e l'etilendiammina tetraacetato disodico sono, per questo processo di preparazione di composizioni ternarie, le sostanze ausiliarie di co-macinazione preferite.

Il rapporto in peso fra sostanza attiva e carrier è compreso fra 1:0.1 e 1:100 e preferibilmente fra 1:0.5 e 1:50. Il rapporto in peso fra sostanza



attiva e sostanza ausiliaria di co-macinazione è compreso fra 1:0,1 e 1:20 e preferibilmente fra 1:0,2 e 1:10.

Il tempo di co-macinazione è compreso tra le 0,25 e 24 ore e preferibilmente il tempo di co-macinazione non è superiore a 10 ore, e la co-macinazione può essere eseguita con mezzi noti (mulini a palle, mulini a coltelli, mulini vibrazionali, mulini centrifugazionali e mulini planetari).

Il processo descritto nel brevetto citato presenta diversi vantaggi, primo tra tutti la possibilità di ottenere composizioni ternarie, comprendenti una sostanza attiva, un carrier idrofilico o idrofobico ed una sostanza ausiliaria di co- macinazione in cui le caratteristiche, quali la solubilità, la velocità di dissoluzione, la cinetica di solubilizzazione, possono essere modificate in misura diversa a seconda delle esigenze dell'impiego. Inoltre ulteriori vantaggi sono rappresentati dall'effetto catalizzante della sostanza ausiliaria di co-macinazione che risulta efficace anche nella combinazione farmaco idrofilico / carrier idrofobico ed ancora dal fatto che potendosi impiegare livelli energetici inferiori e/o tempi inferiori di macinazione, il processo può essere impiegato anche per sostanze poco stabili dal punto di vista chimico-fisico, ad esempio termolabili.

La propolis come già ricordato viene usualmente impiegata per lo più come integratore alimentare o nella sua forma di estratto secco o soluzione idroalcolica, in entrambi i casi comunque presenta degli indubbi problemi di applicazione dovuti alla sua scarsa solubilità in ambiente acquoso, ma anche dalla sua scarsa lipofilicità, che influenzano la biodisponibilità dei principi attivi in essa contenuti.



SOMMARIO

Ora il Richiedente ha trovato che sorprendentemente composizioni in forma di polvere secca finemente suddivisa, caratterizzate dal fatto di essere quaternarie e di comprendere come sostanza attiva la propolis, un carrier di tipo idrofilico e due sostanze ausiliarie di co-macinazione di cui una è un amminoacido e l'altra è un dolcificante, il glicirrinizzato, hanno una solubilità maggiore rispetto alle corrispondenti composizioni ternarie, in cui la sola sostanza ausiliaria è costituita da amminoacidi.

Sono quindi oggetto della presente invenzione dette composizioni quaternarie comprendente la propolis come sostanza attiva e il suo impiego per la preparazione di integratori alimentari o prodotti parafarmaceutici come tali o con opportuni eccipienti o diluenti.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Le caratteristiche ed i vantaggi della composizione secondo la presente invenzione saranno illustrati nel corso della seguente descrizione dettagliata.

Impiegando il processo già menzionato il precedenza e descritto nel Brevetto Italiano n° MI 2002A001074 per la preparazione di composizioni ternarie, il Richiedente ha trovato sorprendentemente che l'aggiunta di una quarta sostanza usualmente impiegata come dolcificante, porta ad un vantaggio in termini di solubilità rispetto a composizioni ternarie che non la contengono.

Infatti questa si comporta inaspettatamente come una seconda sostanza ausiliaria di co-macinazione, migliorando in modo sorprendente le caratteristiche della composizione stessa. In particolare la composizione



quaternaria oggetto dell'invenzione può presentare le seguenti caratteristiche.

Per la composizione quaternaria comprendente propolis sono preferenziali carrier di tipo idrofilico, lineari o reticolati, come ad esempio le ciclodestrine e derivati delle ciclodestrine e sostanze ausiliarie di natura amminoacidica, preferenzialmente scelti nel gruppo costituito da glicina, acido glutammico, lisina e serina.

Il rapporto in peso fra la sostanza attiva e il carrier può essere compreso tra 1:1 e 1:20 e preferibilmente tra 1:5 e 1:8.

Il rapporto in peso tra la sostanza attiva e la sostanza ausiliaria di natura amminoacidica di co-macinazione può essere compreso tra 1:0,1 e 1:2 e preferibilmente tra 1:0,2 e 1:1.

Il rapporto tra la sostanza attiva e la seconda sostanza ausiliaria glicirrinizzato di co-macinazione può essere compreso tra 1:0,5 e 1:2 e preferibilmente 1:1.

Il tempo di co-macinazione per la preparazione della composizione quaternaria è usualmente molto breve e compreso tra le 0,30 e 2,0 ore.

A scopo illustrativo e non esaustivo della presente invenzione vengono riportati i seguenti esempi sperimentali.

Esempio 1 composizione quaternaria con di propolis, ammonio glicirrinizzato, β Ciclodestrina e L-glicina

2 Kg di miscela di propoflavis, ammonio glicirrinizzato, β Ciclodestrina e L-glicina in rapporto p/p 1:1:7.5:0.5 vengono omogenizzati per 10 minuti in un miscelatore per polveri a corpo rotante. La miscela viene caricata in un mulino vibrazionale equipaggiato con mezzi macinanti cilindrici in



allumina sinterizzata e sottoposta a macinazione con un'ampiezza vibrazionale compresa tra 6 e 10 mm per 1 ora.

Il prodotto ottenuto, con una resa del 98.9%, viene setacciato e recuperato il 99.8% di prodotto in forma di polvere scorrevole finemente suddivisa.

Esempio 2 composizione quaternaria con di propolis, ammonio glicirizzato, β Ciclodestrina e acido glutammico

2 Kg di miscela di propoflavis, ammonio glicirizzato, β Ciclodestrina e acido glutammico in rapporto p/p 1:1:7.5:0.5 vengono omogenizzati per 10 minuti in un miscelatore per polveri a corpo rotante. La miscela viene caricata in un mulino vibrazionale equipaggiato con mezzi macinanti cilindrici in allumina sinterizzata e sottoposta a macinazione con un'ampiezza vibrazionale compresa tra 6 e 10 mm per 1 ora.

Il prodotto ottenuto, con una resa del 98.9%, viene setacciato e recuperato il 99.8% di prodotto in forma di polvere scorrevole finemente suddivisa.

Le composizioni quaternarie descritte possono essere replicate impiegando come sostanza ausiliaria amminoacidica di co-macinazione altri amminoacidi tra cui la lisina e la serina.

Allo scopo di confrontare la miscela quaternaria di esempio 1 e 2 sono state preparate anche una composizione ternaria senza la seconda sostanza ausiliaria di co-macinazione ammonio glicirizzato, secondo l'esempio 3 e 4 seguenti.

Esempio 3 composizione ternaria con di propolis, β Ciclodestrina e L-glicina

1 Kg di miscela di propoflavis, β Ciclodestrina e L-glicina in rapporto p/p 1:7.5:0.5 vengono omogeneizzati per 10 minuti in un miscelatore per polveri a corpo rotante. La miscela viene caricata in un mulino vibrazionale equipaggiato con mezzi macinanti cilindrici in allumina sinterizzata e sottoposta a macinazione con un'ampiezza vibrazionale compresa tra 6 e 10 mm per 1 ora.

Il prodotto ottenuto, con una resa del 97.8%, viene setacciato e recuperato il 99.6% di prodotto in forma di polvere scorrevole finemente suddivisa.

Esempio 4 composizione ternaria con di propolis, β Ciclodestrina e acido glutammico

1 Kg di miscela di propoflavis, β Ciclodestrina e acido glutammico in rapporto p/p 1:7.5:0.5 vengono omogeneizzati per 10 minuti in un miscelatore per polveri a corpo rotante. La miscela viene caricata in un mulino vibrazionale equipaggiato con mezzi macinanti cilindrici in allumina sinterizzata e sottoposta a macinazione con un'ampiezza vibrazionale compresa tra 6 e 10 mm per 1 ora.

Il prodotto ottenuto, con una resa del 97.8%, viene setacciato e recuperato il 99.6% di prodotto in forma di polvere scorrevole finemente suddivisa.

Le composizioni di cui agli esempi 1,2, 3 e 4 sono state quindi comparate con la materia prima di partenza relativamente alla loro solubilità ottenendo i risultati riportati nella tabella 1 seguente.



Tab.1

<i>composizioni</i>	<i>solubilità</i>	<i>aumento</i>
A-Propoflavis materia prima	465 µg/ml	
B-esempio 3	1695 µg/ml	3.6 su A
C-esempio 1	2430 µg/ml	5.2 su A 1.4 su B
D-esempio 4	1584 µg/ml	3.4 su A
C-esempio 2	1999 µg/ml	4.3 su A 1.3 su B

Dai risultati sovraesposti risulta chiaramente che la composizione ternaria contenente una sostanza di co-macinazione amminoacidica determina un notevole miglioramento della solubilità della propolis nativa, ma che con l'aggiunta della seconda sostanza di co-macinazione - ammonio glicirizzato - la solubilità si incrementa ulteriormente in un range compreso tra il 30 ed il 40 % rispetto alla corrispondente composizione ternaria. Tali risultati in se sono molto significativi in quanto è evidente per qualsiasi esperto del settore che un incremento di solubilità anche inferiore a quello trovato può avere un importante e positivo riflesso sulla biodisponibilità del o dei principi attivi contenuti nella sostanza attiva.

Le composizioni quaternarie ottenute secondo la presente invenzione, in forma di polvere, possono essere confezionate e formulate in prodotti adatti per essere impiegati come integratori alimentari o come prodotti

parafarmaceutici. Per tali impieghi le composizioni quaternarie, oggetto della presente invenzione, possono essere confezionate in forma di polveri, anche in bustine monodose, come tali oppure in miscela con eccipienti e diluenti accettabili dal punto di vista alimentare o farmaceutico. Possono inoltre essere impiegate in forme diverse, come ad esempio capsule, compresse, paste, gel, soluzioni o sospensioni, sia come tali che in miscela con eccipienti accettabili dal punto di vista alimentare o farmaceutico e adatti per tali altre forme.



RIVENDICAZIONI

1. composizioni in forma di polvere secca finemente suddivisa, caratterizzate dal fatto di essere quaternarie e di comprendere una sostanza attiva, la propolis, un carrier di tipo idrofilico e due sostanze ausiliarie di co-macinazione di cui una è un amminoacido e una è un dolcificante, il glicirrinizzato.
2. composizioni quaternarie di rivendicazione 1 in cui dette composizioni hanno una solubilità maggiore rispetto alle corrispondenti composizioni ternarie in cui la sola sostanza ausiliaria è costituita da amminoacidi.
3. Composizioni di rivendicazione 1 in cui il carrier di tipo idrofilico è scelto nella classe delle ciclodestrine e derivati.
4. Composizioni di rivendicazione 1 in cui la sostanza ausiliaria amminoacidica è un amminoacido scelto nel gruppo costituito da glicina, acido glutammico, lisina e serina.
5. composizioni di rivendicazione 1 in cui il rapporto in peso fra la sostanza attiva e carrier è compreso tra 1:1 e 1:20.
6. composizioni di rivendicazione 4 in cui il rapporto in peso fra la sostanza attiva e carrier è compreso tra 1:5 e 1:8.
7. composizioni di rivendicazione 1 in cui il rapporto in peso fra la sostanza attiva e la sostanza ausiliaria amminoacidica è compreso tra 1:0,1 e 1:2.
8. composizioni di rivendicazione 7 in cui il rapporto in peso fra la sostanza attiva e la sostanza ausiliaria amminoacidica è compreso tra 1:0,2 e 1:1.



9. composizioni di rivendicazione 1 in cui il rapporto in peso fra la sostanza attiva e la seconda sostanza ausiliaria di co-macinazione glicirrinizzato è compreso tra 1:0,5 e 1:2.
10. composizioni di rivendicazione 9 in cui il rapporto in peso fra la sostanza attiva e la sostanza ausiliaria di co-acinazione glicirrinizzato è 1:1.
11. composizioni secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui i rapporti in peso tra la sostanza attiva propolis, il carrier idrofilico ciclodestrina, le sostanze ausiliarie di co-macinazione amminoacidica e glicirrinizzato sono 1:7.5:0.5:1.
12. composizioni secondo una o più delle precedenti rivendicazioni per uso alimentare impiegate come tali o in formulazioni con eccipienti e diluenti adatti all'impiego alimentare in forme scelte nel gruppo costituito da polveri, capsule, compresse, paste, gel, soluzioni o sospensioni.
13. composizioni secondo una delle precedenti rivendicazioni per uso parafarmaceutico in formulazioni con eccipienti e diluenti di grado farmaceutico adatti all'impiego parafarmaceutico in forme scelte nel gruppo costituito da polveri, capsule, compresse, paste, gel, soluzioni o sospensioni.
14. Uso delle composizioni in forma di polvere secca finemente suddivisa, caratterizzate dal fatto di essere quaternarie e di comprendere una sostanza attiva, la propolis, un carrier di tipo idrofilico e due sostanze ausiliarie di co-macinazione di cui una è un amminoacido e una è un dolcificante, il glicirrinizzato, per la



A handwritten signature in dark ink, consisting of stylized, flowing letters.

preparazione di prodotti in forme adatte all'impiego come integratori alimentari con o senza eccipienti e diluenti adatti allo stesso.

15. Uso delle composizioni in forma di polvere secca finemente suddivisa, caratterizzate dal fatto di essere quaternarie e di comprendere una sostanza attiva, la propolis, un carrier di tipo idrofilico e due sostanze ausiliarie di co-macinazione di cui una è un amminoacido e una è un dolcificante, il glicirrinizzato, per la preparazione di prodotti in forme adatte all'impiego parafarmaceutico con o senza eccipienti e diluenti adatti allo stesso.

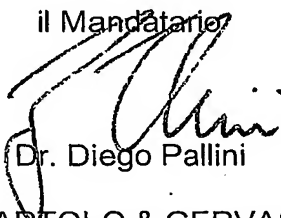
16. Uso delle composizioni secondo una o più delle rivendicazioni precedenti in cui dette forme sono polveri, capsule, compresse, paste, gel, soluzioni o sospensioni.

(SL/Im)

Milano, 2 dicembre 2002

p. ACTIMEX s.r.l.

il Mandatario



Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

